

Aus dem Pathologischen Institut
(Direktor: Professor Dr. Friedrich Stein)
und der Neurologischen Abteilung
(Direktor: Professor Dr. Hartwig Heyck)
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin

HIRN- UND MUSKELPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI DER OCULO-PHARYNGEALEN FORM DER PROGRESSIVEN MUSKELDYSTROPHIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Fritz Passarge

aus Rastenburg, Ostpreußen

1971

Aus dem Pathologischen Institut
(Direktor: Professor Dr. Friedrich Stein)
und der Neurologischen Abteilung
(Direktor: Professor Dr. Hartwig Heyck)
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin

HIRN- UND MUSKELPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI DER OCULO-PHARYNGEALEN FORM DER PROGRESSIVEN MUSKELDYSTROPHIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Fritz Passarge

aus Rastenburg, Ostpreußen

Referent: Professor Dr. med. Hartwig Heyck

Korreferent: Professor Dr. med. Jorge Cervós-Navarro



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. 10. 1971

Inhaltsangabe

	Seite
I. Einleitung	4
II. Literaturübersicht zur oculären und oculo-pharyngealen Form der progres- siven Muskeldystrophie	
1. Oculäre Form	4
2. Oculo-pharyngeale Form	9
3. Oculäre und oculo-pharyngeale Form bei verschiedenen Syndromen	12
III. Eigene Untersuchungen	14
1. Material und Methode	14
2. Kasuistik	16
3. Pathologisch-anatomische Befunde	18
4. Pathohistologische und neuropatho- logische Befunde	19
IV. Diskussion	33
V. Zusammenfassung	38
Literaturverzeichnis	40

I. EINLEITUNG

Die progressive Muskeldystrophie vom Typ ERB scheint heute dahingehend geklärt zu sein, daß ihre Ursache in einer Schädigung der Skelettmuskulatur ohne Hinweis auf eine Erkrankung des Nervensystems angenommen wird. Anders verhält es sich bei den isolierten Muskelerkrankungen des Auges und des Rachens: sowohl die Ophthalmoplegia externa chronica, wie sie v. GRAEFE 1856 beschrieb, als auch die oculo-pharyngeale Myopathie, die TAYLOR 1915 als erster veröffentlichte, werden bis heute in der Literatur nicht ohne weiteres als Sonderformen der progressiven Muskeldystrophie angesehen. Das liegt überwiegend daran, daß noch zu wenig neuropathologische Untersuchungen der bulbomesencephalen Augenmuskelkerne vorliegen. Zahlreiche Biopsien aus Augenmuskeln und einige wenige autoptische Befunde von Augenmuskelkernen, überwiegend bei Fällen mit oculärer Muskeldystrophie, sprechen für eine myopathische Genese der genannten isolierten Muskeldystrophien. Das gleiche Bild wird aber auch auf der Basis einer nucleären Schädigung gesehen. Neuere Arbeiten, vor allem von DRACHMAN und Mitarb. setzen sich sehr kritisch mit der myopathischen Genese auseinander. Pathohistologische und neuropathologische Untersuchungen zu einem Fall der oculo-pharyngealen Form der progressiven Muskeldystrophie sollen die Ergebnisse der wenigen autoptisch untersuchten Fälle ergänzen und bestätigen.

II. LITERATURÜBERSICHT ZUR OCULÄREN UND OCULO-PHARYNGEALEN FORM DER PROGRESSIVEN MUSKELDYSTROPHIE

1. Oculäre Form

v. GRAEFE (1856), der zum ersten Mal das Krankheitsbild

der chronisch-progressiven exterioren Ophthalmoplegie beschrieb, hatte neben anderen Ursachen auch eine Läsion im Kerngebiet des III., IV. und VI. Hirnnerven angenommen. Diese Hypothese wurde dann vor allem durch HUTCHINSON (1879) und GOWERS (1888) entschieden in den Vordergrund gestellt. Beide waren der Meinung, daß die Ophthalmoplegia externa in den meisten Fällen luischer Genese sei. In den von GOWERS untersuchten Fällen konnte auch die Degeneration der Ganglienzellen in den Hirnnervenkernen auf einen luischen Prozess zurückgeführt werden. Auch WILBRAND und SAENGER (1900) sahen die Ursache der chronisch-progressiven Ophthalmoplegie in einer Aplasie bzw. Hypoplasie der Augenmuskelkerne am Boden des IV. Ventrikels und des Aquäduktus Sylvii. FUCHS (1890) hatte aber auf Grund einiger Beobachtungen über isolierte, doppelseitige Ptosis bereits damals schon die Vermutung geäußert, daß die Muskelstörung auch myopathischer Genese sein könnte. Bei einem seiner Fälle hatte er eine Biopsie aus dem M. levator palpebrae vorgenommen und hatte im histologischen Schnitt nur einen fascienähnlichen Strang mit einigen Muskelfasern gesehen. Obwohl sichere Zeichen einer myopathischen Muskelveränderung fehlten, glaubte er doch eine solche auf Grund des progredienten Verlaufes des Leidens und der Dünne der in die Orbita eingezogenen Lidhaut annehmen zu müssen. Eine primäre Kernatrophie hielt er in diesem Falle für unwahrscheinlich.

SILEX (1897) fand bei seinem Fall im untersuchten M. levator palpebrae typische Zeichen einer progressiven Muskeldystrophie wie teils atrophische, teils enorm hypertrophierte Muskelfasern mit einem Schwund der Querstreifung und einer Vermehrung des interstitiellen Fettgewebes. An der nuclearen Genese wurde jedoch auch weiterhin festgehalten, und die neuropathologischen Untersuchungen von LANGDON und CADWALADER (1928) und von JEDLOWSKI (1943) schienen die Ansichten in dieser Richtung zu bestätigen.

Erstere hatten bei einer 84 Jahre alt gewordenen Frau, bei der mit 43 Jahren eine Ptosis auf dem rechten Auge aufgetreten war und bei der sich erst mit 81 Jahren eine komplette Ophthalmoplegia externa mit doppelseitiger Ptosis ausgebildet hatte, in den mesencephalen Hirnnervenkernen Veränderungen gefunden, die sie als Ursache der schweren Augenmuskelveränderungen ansahen. Neben einer numerischen Atrophie der Ganglienzellen im III., IV. und VI. Hirnnervenkern und einer leichten Schrumpfung dieser Kerngebiete sollen die austretenden Nervenbündel etwas weniger zahlreich gewesen sein als normal. Eine leichte Chromatolyse zeigten die Ganglienzellen des III. und VI. Kernes. Der Edinger-Westphal-Kern war unverändert. Die Augenmuskeln wurden leider nicht untersucht. JEDLOWSKI kam bei seinen Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine 29 Jahre alt gewordene Frau mit progredienter Ophthalmoplegia externa und doppelseitiger Ptosis war an einer Pneumonie verstorben. In den Kerngebieten des III., IV. und VI. Hirnnerven lag eine Ganglienzellverarmung vor, die verbliebenen Nervenzellen waren geschrumpft, ihre Kerne zum Teil randständig und pyknotisch. An den austretenden Nervenbündeln fehlten jedoch Veränderungen. Auch hier wurden keine Muskeluntersuchungen vorgenommen.

Obwohl seit SANDIFER (1946), - er hatte erstmals in neuerer Zeit eine progressive Muskeldystrophie im Bereich der Augenmuskeln beschrieben und histologisch belegt -, in zunehmendem Maße Biopsien aus den Augenmuskeln bei chronischer Ophthalmoplegia externa für eine myopathische Genese sprechen, hat HASSLER (1953) im Handbuch der Inneren Medizin noch an der nuclearen Genese festgehalten und darauf hingewiesen, daß die myopathische Genese in Fällen einer chronischen Ophthalmoplegia externa nur dann gefordert werden darf, wenn ausgedehnte neuropathologische Untersuchungen der bulbomesencephalen Kerne keine Veränderungen ergeben.

Erst die ausführlichen Untersuchungen von KILOH und NEVIN (1951) haben die auch schon vor ihnen von einigen anderen vertretene Auffassung bestätigt, daß die oculäre Muskeldystrophie in den meisten Fällen myopathischer Genese sein muss, und nicht, wie bisher angenommen, auf einer Läsion der Hirnnervenkerne beruht. Eingehend setzen sie sich mit der Literatur auseinander und kommen zu der Auffassung, daß die große Mehrzahl der bisher beschriebenen Fälle von Ophthalmoplegia externa sehr wahrscheinlich dystrophische Muskelerkrankungen darstellen. Die beiden neuropathologischen Untersuchungen von LANGDON und CADWALADER und von JEDLOWSKI werden ebenfalls als nicht beweisend für eine nucleare Genese angesehen. Die Befunde an den Ganglienzellen werden als sekundäre Folge einer primären Muskelerkrankung aufgefasst. Wegen der fehlenden Untersuchung der Augenmuskeln ist eine genaue Beurteilung ausgeschlossen.

Sie selbst haben bei zwei von fünf untersuchten Fällen einer oculären Muskeldystrophie Biopsien aus den Augenmuskeln und aus dem M. deltoideus vorgenommen und haben im histologischen Präparat typische Zeichen eines muskeldystrophischen Prozesses gesehen: neben atrophischen und erhaltenen Fasern pseudohypertrophische Faserfragmente, eine vacuoläre und hyaline Degeneration des Sarkoplasmas, eine Proliferation der Sarkolemmkerne sowie einen Verlust der Querstreifung. Die Nervenfasern waren erhalten geblieben.

Ihrer Meinung nach sind in etwa 25% der Fälle von oculärer Muskeldystrophie (von ihnen wurde der Ausdruck "ocular myopathy" geprägt) auch andere Muskelgruppen, wie Kau-, Zungen-, Schlund- und Extremitätenmuskulatur befallen.

Nach ihnen haben dann andere Autoren wie FOTOPULOS und BUSCH (1960), GERSTENBRAND, PATELSKY und WEINGARTEN (1962), GERAUD und Mitarb. (1962), TARKKANEN und

TOMMILA (1965) u.a. gleichartige Befunde aus Biopsien der Augenmuskeln mitgeteilt.

Besonders sind die Untersuchungen und Zusammenfassungen von PAPST, ESSLEN und MERTENS (1958), HALLEN (1965) und COLMANT (1968) zu erwähnen, sowie die Monographie von HEYCK und LAUDAHN (1969), die ebenfalls einen Fall von histologisch gesicherter oculärer Muskeldystrophie mitteilen.

Eine entscheidende Stütze fand die myopathische Genese durch die elektromyographischen Befunde von TEASDALL und SEARS (1960), TEASDALL, SCHUSTER und WALSH (1964) und MAGORA und ZAUBERMAN (1969) u.a., aber auch durch die neuropathologischen Untersuchungen von BECKETT und NETSKY (1953), SCHWARZ und LIU (1954), STOJANOW und JÄNISCH (1962) und COGAN, KUWABARA und RICHARDSON (1962).

Bei dem Fall von BECKETT und NETSKY handelte es sich um einen 69 Jahre alt gewordenen Mann, der bereits mit 20 Jahren an einer doppelseitigen Ptosis erkrankt war, und zu der etwas später eine beidseitige Ophthalmoplegia externa hinzukam. Eine Vererbung lag in der Familie vor: zwei Söhne waren ebenfalls an einer Ophthalmoplegia externa erkrankt, ein Enkel hatte eine isolierte Ptosis. Bei der Autopsie fand sich ein dysgenetischer Aquäduktverschluss. Die Augenmuskelkerne waren intakt, während die von ihnen versorgten Augenmuskeln schwere Veränderungen im Sinne einer progressiven Muskeldystrophie zeigten.

Der Fall von SCHWARZ und LIU soll wegen seiner Ausführlichkeit etwas eingehender erwähnt werden: Bei einem 83 Jahre alt gewordenen Mann bestand seit dem 27. Lebensjahr eine Ptosis und eine exteriore Ophthalmoplegie mit progredientem Verlauf in den folgenden Jahrzehnten. Der Tod trat durch ein Spongioblastom des linken Parietalhirnlappens ein.

Neuropathologische Untersuchungen der bulbomesencephalen Kerngebiete ergaben eine nur geringfügige Alteration der

Ganglienzellen des III., IV. und VI. Hirnnerven: neben Chromatolyse, Pigmentanhäufung, Zellverkleinerung oder Abrundung des Zelleibes mit Verringerung der Zahl der Fortsätze auch gelegentlich Vacuolen. Im oberen Thorakalmark waren die Vorderhornganglien zum Teil geschrumpft und zeigten eine Pigmentspeicherung. Die Augenmuskeln waren stark verändert: auffallend war der enorme Dickenunterschied der quer- und längsgetroffenen Muskelfasern, ein Verlust der Querstreifung wurde ebenso gesehen wie eine Hyalinisation, Fragmentation und Phagocytose der Fasern. Das Fett- und Bindegewebe war stark vermehrt. Die Nervenfasern zeigten keine Veränderungen, motorische Endplatten ließen sich nachweisen. Die Veränderungen an den Muskeln deuteten sie im Sinne einer progressiven Muskeldystrophie, die Befunde an den Ganglienzellen als sekundäre Folge. Auch die beiden Fälle von STOJANOW und JÄNISCH und von COGAN, KUWABARA und RICHARDSON zeigten ähnliche Befunde. Alle untersuchten Augen- und Skelettmuskeln wiesen Zeichen einer progressiven Muskeldystrophie auf; die Kerngebiete der Augenmuskelnerven waren unauffällig oder zeigten, wie bei dem Fall von STOJANOW und JÄNISCH, nur eine leichte Schrumpfung des Zelleibes.

2. Oculo-pharyngeale Form

Ein ähnliches Krankheitsbild wie die oculäre Muskeldystrophie, bei dem jedoch noch Veränderungen der Pharynx- und Larynxmuskulatur hinzukommen, beschrieb erstmals TAYLOR (1915) an mehreren Mitgliedern einer französisch-canadischen Familie, die an einer Ptosis und einer progredient verlaufenden Dysphagie erkrankt waren. Der Beginn des Leidens war nach dem 50. Lebensjahr aufgetreten.

Die Pathogenese dieser Form einer Muskelerkrankung versuchte er sich in einer Degeneration einer bestimmten Anzahl von Ganglienzellen des X. und XII. und einiger

Ganglienzellgruppen des III. Hirnnerven vorstellen zu müssen.

BARBEAU (1966) konnte auf Grund seiner Nachforschungen bei Mitgliedern von sechs franco-canadischen Familien mit spätem Beginn einer bilateralen Ptosis und Dysphagie aufzeigen, daß alle Fälle, die von TAYLOR (1915), AMYOT (1948), HAYES und Mitarb. (1963) und PETERMAN und Mitarb. (1964) beschrieben wurden, sich auf einen Mann aus Frankreich zurückführen ließen, der 1634 in Quebec gelandet war. Insgesamt konnte er 160 Patienten erfassen, die alle an dem gleichen Leiden erkrankt waren. Die histologische Untersuchung von Biopsiematerial aus dem M. cricopharyngicus bei einem 73 Jahre alten Mann mit oculo-pharyngealer Muskeldystrophie zeigte einen typischen dystrophischen Muskelprozess (PETERMAN und Mitarb.).

Biopsien, vorwiegend aus dem M. temporalis und M. levator palpebrae, aber auch aus Muskeln der Extremitäten zeigten eindeutig einen dystrophischen Prozess auch bei der oculo-pharyngealen Form (LEES und LIVERSEDGE (1962), VICTOR, HAYES und ADAMS (1962), LEWIS (1966), RODRIGUES, SANVITO und MELARANGNO (1968), AARLI (1969)).

Der Beginn der Krankheit lag in den meisten Fällen um und jenseits des 50. Lebensjahres, neben Augen- und Schlundmuskeln waren auch Gesichts- und Extremitätenmuskeln von dem Prozess ergriffen. Die Vererbung war stets dominant gewesen.

LEES und LIVERSEDGE wählten für diese Form der isolierten Muskeldystrophie in Anlehnung an die von KILOH und NEVIN für die oculäre Muskeldystrophie verwendete Bezeichnung "ocular myopathy" den Ausdruck "ocular descending myopathy". Neuropathologische Mitteilungen zur oculo-pharyngealen Form sind bis jetzt nur von SCHOTLAND und ROWLAND (1964) und von ROBERTS und BAMFORTH (1968) gemacht worden. SCHOTLAND und ROWLAND hatten von 89 Familienmitgliedern aus fünf Generationen 23 Mitglieder untersucht, von denen

zehn eine Ptosis, eine bilaterale Ophthalmoplegia externa sowie eine Dysphagie hatten. Außerdem wurde auch ein Befall der Gesichts-, Hals- und Extremitätenmuskulatur festgestellt. Der Beginn der Erkrankung lag bei allen außer einem Fall jenseits des 50. Lebensjahres, die ersten Symptome waren entweder eine beginnende Ptosis oder eine langsam zunehmende Dysphagie. Bei zwei Mitgliedern entwickelte sich beides gleichzeitig. Es lag eine dominante Vererbung vor.

Histologische Untersuchungen von Biopsien aus dem M. quadriceps bei zwei Mitgliedern ergaben typische Zeichen einer progressiven Muskeldystrophie.

Ein Fall konnte autoptisch untersucht werden. Aus der Mitteilung geht hervor, daß keine Veränderungen im Kerngebiet des Nucleus abducens gesehen wurden.

ROBERTS und BAMFORTH hatten 26 Patienten mit oculärer Muskeldystrophie untersucht, von denen neun außerdem über Schluckbeschwerden klagten. Die Motilitätsstörung der Pharynx- und Ösophagusmuskulatur, die röntgenologisch festgestellt wurde, bestand in ungleichmäßigen und unkoordinierten Muskelkontraktionen.

Bei einer 49 Jahre alt gewordenen Frau, bei der eine Ptosis mit zehn Jahren aufgetreten war und mit 21 Jahren sich eine komplette bilaterale Ptosis und Ophthalmoplegia externa ausgebildet hatte, wurde eine Autopsie vorgenommen.

Neuropathologische Untersuchungen des III., IV., VI. und VII. sowie des dorsalen Anteiles des X. Hirnnervenkernes zeigten keine Veränderungen an den Ganglienzellen. Der Nucleus ambiguus war ebenfalls unauffällig. Auch die peripheren Nerven waren nicht alteriert.

Untersuchungen der Augen-, Zungen-, Pharynx- und Skelettmuskulatur zeigten Veränderungen im Sinne einer progressiven Muskeldystrophie, wobei der Prozess im Bereich der Augenmuskeln besonders schwer ausgeprägt war. Die glatte Muskulatur des Ösophagus war ohne Befund.

3. Oculäre und oculo-pharyngeale Form bei verschiedenen Syndromen

KEARNS und SAYRE (1958), STEPHENS, HOOVER und DENST (1958), LIND und PRAME (1963) berichten über verschiedene Syndrome, die mit einer oculären oder oculo-pharyngealen Muskeldystrophie neben anderen Erkrankungen, vornehmlich des Zentralnervensystems, kombiniert waren.

KEARNS und SAYRE sahen in zwei Fällen, bei einem 34 Jahre alten Neger und bei einem 17 Jahre alt gewordenen Jungen, neben einer in frühen Jahren begonnenen bilateralen Ptosis und einer progredient verlaufenden Ophthalmoplegia externa noch eine Retinitis pigmentosa und eine Herzrhythmusstörung im Sinne eines kompletten av-Blockes. Die Autopsie des zweiten Falles (17jähriger Junge) ergab bei der Untersuchung der Augenmuskeln Veränderungen, wie sie für eine progressive Muskeldystrophie typisch sind. Die peripheren Nerven und die motorischen Endplatten waren normal.

Die Ganglienzellen der mesencephalen Hirnnervenkerne waren ebenfalls unauffällig.

STEPHENS, HOOVER und DENST hatten bei Familienmitgliedern aus verschiedenen Generationen mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Merkmale von Friedreich'scher Ataxie und neurogener Muskelatrophie (Charcot-Marie-Tooth-Disease) gefunden, die mit einer Ophthalmoplegia externa kombiniert waren. Bei vier Geschwistern aus der II. Generation waren diese Symptome ausgeprägt, bei 19 Mitgliedern aus der III. und IV. Generation wurden nur intermediäre Formen ohne Ophthalmoplegie gesehen.

Bei einem der vier Geschwister, das an einem Bronchialcarcinom verstorben war, konnte eine Sektion durchgeführt werden.

Bei dem 49 Jahre alt gewordenen Mann hatte die progredient verlaufende Ataxie mit 15 Jahren begonnen, der Beginn der Augenmuskelerkrankung lag um das 20. Lebensjahr. Es bestand eine ausgeprägte Schwäche der Thenar-

und Antithenar- sowie der Unterarmmuskeln. Der Muskeltonus der oberen Extremitäten war hypoton. An den unteren Extremitäten fiel eine beträchtliche Ataxie auf, Sehnenreflexe fehlten; ein hoher Bogenfuß und Krallenzehen gehörten zu den weiteren Besonderheiten dieses Syndroms.

Neuropathologische Untersuchungen des Gehirns, des Rückenmarkes und der peripheren Nerven zeigten unterschiedliche Veränderungen. Die Ganglienzellen des III. und IV. Hirnnervenkernes und die betreffenden peripheren Nerven waren unauffällig.

Im gesamten Rückenmark lag dagegen eine Demyelinisierung der Hinterhörner, vereinzelt auch im Goll'schen Strang, vor. Von der Entmarkung war außerdem noch in der oberen Hälfte eine der Pia mater benachbarte Zone der Seitenhörner in der Region des dorsalen Tractus spino-cerebellaris befallen.

Auch die peripheren Nerven: N. femoralis und N. peroneus waren demyelinisiert.

Während die Augenmuskeln im Sinne einer progressiven Muskeldystrophie verändert waren, zeigten Schnitte aus dem M. peroneus typische Befunde einer neurogenen Muskelatrophie.

LIND und PRAME berichten über drei Fälle von kompletter Ophthalmoplegia externa, wobei in einem Fall auch die Pharynx- und Larynx- neben der Skelettmuskulatur befallen war und in einem anderen sich Veränderungen im EEG zeigten, die klinisch mit einer geistigen Rückbildung korrespondierten. Im Pneumencephalogramm war eine Hirnatrophie zu sehen. Interessant war, daß auch in diesem Fall ein kompletter Herzblock vorlag.

Augen- und Skelettmuskelbiopsien von zwei Fällen wurden als progressive Muskeldystrophie gedeutet. Die Autopsie eines 48 Jahre alt gewordenen Mannes (mit 15 Jahren beginnende Ophthalmoplegie) ergab keinen Hinweis auf eine neurogen bedingte Augenmuskelerkrankung. Die Hirnnerven-

kerne waren unauffällig, die Augenmuskeln zeigten dystrophische Prozesse.

Tabelle 1 zeigt die bis jetzt durchgeführten neuropathologischen Untersuchungen der beiden isolierten Formen der progressiven Muskeldystrophie.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Pathohistologische und neuropathologische Untersuchungen bei einem Fall von klinisch manifestierter doppelseitiger Ptosis, Parese der Augenmuskeln und Schluckbeschwerden im Sinne einer oculo-pharyngealen Form der progressiven Muskeldystrophie sollten die Frage nach der Ursache der Muskelstörung beantworten.

Bei unseren Untersuchungen sollte die seit den eingehenden Untersuchungen von KILOH und NEVIN für die oculäre Myopathie und die nach ihnen auch von anderen Autoren für die oculo-pharyngeale Form der progressiven Muskeldystrophie vertretene Meinung geprüft werden, ob es sich bei dieser Muskelerkrankung lediglich um eine Sonderform der progressiven Muskeldystrophie handelt oder ob an der nuclearen Genese festzuhalten ist.

1. Material und Methode

Von Gehirn, Rückenmark, Augen-, Zungen-, Schlund- und Skelettmuskulatur sowie vom Ösophagus, vom Magen-Darmtrakt und der Harnblase und der Herzmuskulatur wurden nach mindestens einwöchiger Fixierung in 10%iger Formalinlösung Paraffinblöcke angelegt.

Die Schnitte wurden nach folgenden Methoden gefärbt: HE-Färbung, PAS-Färbung, v. Gieson-Färbung, Masson-Goldner-Färbung, Markscheidenfärbung nach Weigert, Gliafaserfärbung nach Alzheimer, Nissl-Färbung, Galloccyaninfärbung und Achsenzylinderfärbung nach Davenport.

Tabelle 1. Neuropathologische Untersuchungen bei der oculären und oculo-pharyngealen Form der progressiven Muskeldystrophie und bei Syndromen mit beiden Formen

AUTOREN	AUGENMUSKELN	KERNGEBIETE	PERIPHERE NERVEN	NEBENBEFUND
LANGDON und CAD-WALADER (1928)	nicht untersucht	numerische Atrophie der Ganglienzellen	leicht ver-schmälert	-----
JEDLOWSKI (1943)	nicht untersucht	numerische Atrophie der Ganglienzellen	unauffällig	-----
BECKETT und NETSKY (1953)	progr. MD	normal	unauffällig	dysgenetische Aquäduktver-schluss
SCHWARZ und LIU (1954)	progr. MD	vereinzelt geschrumpfte Ganglienzellen, keine numerische Atrophie	unauffällig	Spongioblasto
STOJANOW und JÄNISCH (1962)	progr. MD	normal	unauffällig	-----
COGAN, KUWABARA und RICHARDSON (1962)	progr. MD	normal	unauffällig	-----
SCHOTLAND und ROWLAND (1964)	nicht untersucht	Nucl. abducens unauffällig	unauffällig	-----
ROBERTS und BAMFORTH (1968)	progr. MD	normal	unauffällig	-----
KEARNS und SAYRE (1958)	progr. MD	normal	unauffällig	Retinitis pigmentosa, Herzrhythmusstöru
STEPHENS, HOOVER und DENST (1958)	progr. MD	normal	unauffällig	Friedreich'sche Ataxie, Charcot-Marie-Toot Syndrom
LIND und FRAME (1963)	progr. MD	normal	unauffällig	Herzrhythmusstörung, Hirnatrophie

Von Stammhirn, Rückenmark und der Augenmuskulatur wurden Serien- bzw. Stufenschnitte angefertigt.

2. Kasuistik

S.-Nr. 899/69; Sch., Johann, 74 Jahre; Größe: 172 cm, Gewicht: 68 kg.

Anamnese: Aus der Familienanamnese ging hervor, daß bei dem Vater, einem Bruder und einer Nichte eine Ptosis vorlag. Über Kinderkrankheiten konnten keine Angaben gemacht werden.

Das Leiden begann ungefähr um 1939 mit einer zunehmenden

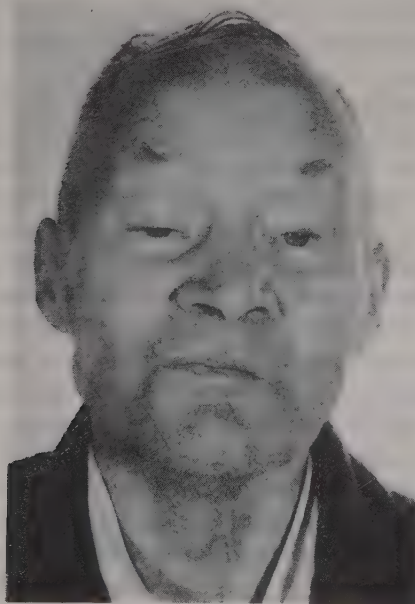


Abb.1. 74 jähriger Mann mit oculärer inkompletter Muskeldystrophie. Durch Lidraffung unvollständig behobene doppelseitige Ptosis. Parese der Bulbusmotilität. Facies myopathica.

doppelseitigen Ptosis und beidseitigen Augenmotilitätsstörungen. 1950 wurde versucht, die Ptosis operativ zu beheben. 1959 trat eine zunehmende Schwäche des linken M. iliopsoas sowie ein Nachlassen der groben Kraft des rechten Armes ein. Lästige Schluckbeschwerden wurden erstmals 1964 bemerkt.

Seit Anfang August 1969 klagte der Mann über Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Appetitlosigkeit. Die Schluckbeschwerden hatten sich verstärkt, nach dem Essen musste er immer mehrmals erbrechen.

Die stationäre Einweisung erfolgte am 14.10.1969 auf eine internmedizinische Abteilung, nachdem bei einer ambulanten Röntgen-Magenuntersuchung der Verdacht auf das Vorliegen eines stenosierenden Antrumprozesses erhoben wurde.

Neurologischer Befund: Die beidseitige Ptosis war rechts stärker ausgeprägt als links, rechts wurde die Pupille nahezu bedeckt (Abb.1). Es lag eine komplette Parese der beiden Mm. recti superiores und eine partielle des M. rectus externus links und des M. rectus internus rechts vor. Beide Mm. recti inferiores waren insofern intakt, als beide Augen gesenkt werden konnten. Links bestand eine leichte mimische Facialisschwäche.

Die Zunge konnte nicht herausgestreckt werden, außerdem bestand eine Aphonie.

Die grobe Kraft war beim Faustschluß vermindert, bei der Hüftbeugung trat links eine Schwäche auf. Arm- und Achillessehnenreflexe fehlten, der PSR konnte beidseits ausgelöst werden. Sensibilitätsstörungen fehlten.

Diagnose: Augenmotilitätsstörungen und Schluckbeschwerden werden als Ausdruck einer oculo-pharyngealen Form der progressiven Muskeldystrophie gewertet.

Bei einer Röntgenkontrolluntersuchung des Magens, die den ambulanten Befund bestätigte, hatte der Mann massiv Kontrastmittelbrei aspiriert. Trotz intensiver Absaugung trat nach wenigen Stunden eine Verschlechterung mit be-

ginnender Somnolenz ein, die eine Verlegung auf die Intensivpflegestation notwendig machte. Nach vorübergehender Besserung und Bewußtseinsaufhellung trat am 23.10.1969 der Exitus letalis ein.

Laborbefunde: BSG 20/40 n.W.; Hb 10.6g%, Hb_E 30.4, Erythrozyten 3.5 Mill/mm³, Leukozyten 5600/mm³, Elektrophorese unauffällig.

3. Pathologisch-anatomische Befunde

Ein kleinhandtellergroßer, wandinfiltrierender, ulzerierender, stenosierender, schüsselförmiger, zentral nekrotisch zerfallender Tumor im praepylorischen Antrum-bereich des Magens zeigte histologisch die Strukturen eines Adenocarcinoms. Außer regionalen Lymphknotenmetastasen fanden sich keine weiteren Organmetastasen. Todesursache war ein Rechtsherzversagen als Folge einer Aspirationspneumonie in beiden Unterlappen.

Die blaßgelbe, teigige, plump deformierte Zunge zeigte eine extreme Lipomatosis.

Auch der Rachenring und die Larynxmuskulatur sowie der Ösophagus ließen eine schwere Verfettung erkennen. Die Augenmuskeln beider Bulbi waren ockerfarben verfettet und vom umgebenden Fett- und Bindegewebe nur auf Grund der erhalten gebliebenen Muskelfascien abgrenzbar.

Die Skelett- und Herzmuskulatur zeigte insgesamt ein blasses Aussehen, in der Muskulatur beider Extremitäten und besonders in beiden Psoasmuskeln fiel eine mehr oder weniger fortgeschrittene Verfettung auf.

Der Darmtrakt und die Harnblase waren unauffällig.

Das 1510g schwere Gehirn war ödematös und geschwollen, die Hirnwindungen abgeflacht. Der Verlauf der Hirnnerven war regelrecht, etwaige Veränderungen, vor allem im Durchmesser, waren im Vergleich mit Hirnnerven anderer Gehirne nicht zu erheben.

4. Pathohistologische und neuropathologische Befunde

a) Hirnnervenkerne, Rückenmark und periphere Nerven

III. Nucleus oculomotorius (Abb.2 und 3): Die Ganglienzellen des am Boden des Aquäduktus cerebri im Bereich der oberen Vierhügel gelegenen, aus mehreren Anteilen zusammengesetzten Kernes zeigten teils rundliche, teils längliche Formen. In der Nissl-Färbung waren die Nissl-Schollen gut erhalten, in einigen Zellen ließen sich größere Verklumpungen erkennen. Der bläschenförmige Kern lag überwiegend zentral, in mehreren Zellen auch peripher, so daß es hier zu einer Ausbuchtung der Zellen gekommen war. Der im Kern zentral gelegene runde Nucleolus hob sich infolge seiner dunklen Gestalt vom umgebenden hellen Zytoplasma scharf ab. Dendritenfortsätze waren erkennbar, bei einigen Ganglienzellen ließen sie sich jedoch nicht eindeutig erkennen.

In mehreren Zellen konnte ein in der Nissl-Färbung grünlich aussehendes feinkörniges Pigment nachgewiesen werden, das im Zytoplasma teils diffus verteilt, teils schollenartig angeordnet war.

Das periganglionäre Ödem war mäßig ausgeprägt. Zeichen einer Entzündung oder einer Gliawucherung fehlten.

IV. Nucleus trochlearis (Abb.4): Die Ganglienzellen dieses im Gebiet der kaudalen Vierhügel gelegenen Kernes zeigten ähnliche Strukturen wie die des Nucleus oculomotorius. Die Nissl-Substanz war ausgeprägt, jedoch ließ sich in vereinzelten Zellen eine stärkere Homogenisierung erkennen. Die Kerne lagen überwiegend peripher, die dunklen Nucleoli hoben sich deutlich ab. Auffallend war die stärkere Pigmentierung, die in einzelnen Zellen die Nissl-Substanz an die Peripherie verdrängt hatte. Die Dendritenfortsätze waren teils deutlich nachweisbar, teils waren sie nur noch angedeutet erkennbar.

VI. Nucleus abducens (Abb.5): In der Pars dorsalis nahe der Medianlinie gelegen, zeigten die Ganglienzellen dieses

Kerngebietes eine ausgeprägte Pigmentierung, die überwiegend homogene Nissl-Substanz war dadurch an den Rand der Zelle gedrängt. Die Zellen selbst waren ange-deutet ballonartig aufgetrieben, die hellen Kerne mit den zentralen Nucleoli lagen häufig peripher.

X. und XII. Nuclei vagus und hypoglossus (Abb.6 bis 9): Die polygonalen, teilweise ballonartigen Ganglienzellen dieser in der Rautengrube gelegenen Kerne zeigten ebenso wie die Zellen der anderen Kerngebiete keine größeren pathologischen Veränderungen. Die ausgeprägten Nissl-Schollen waren nur in wenigen Zellen durch ein körniges Pigment an den Rand verdrängt. Die bläschenförmigen Kerne lagen zentral und enthielten einen dunklen Nucleolus. Die Nervenfortsätze waren deutlich erkennbar.

Rückenmark: Die Vorderhornganglienzellen im Zervikal-, Thorakal- und Lumbalbereich wiesen gegenüber den Zellen der Hirnnervenkerne ebenfalls keine grob fassbaren Veränderungen auf. Zelluntergänge sowie Zeichen einer Entzündung fehlten.

Periphere Nerven (Abb.10): In der Markscheidenfärbung nach Weigert und in der Achsenzylinderfärbung nach Davenport fanden sich keine Hinweise einer Demyelinisierung.

Motorische Endplatte (Abb.11): In der Achsenzylinderfärbung nach Davenport ließ sich der Verlauf der Nervenfasern zwischen den zum Teil hochgradig degenerierten Muskelfasern deutlich darstellen. Nervenendigungen an den Muskelfasern waren zu erkennen. Zeichen einer Demyelinisierung oder Fragmentation der Nervenfasern fehlten.

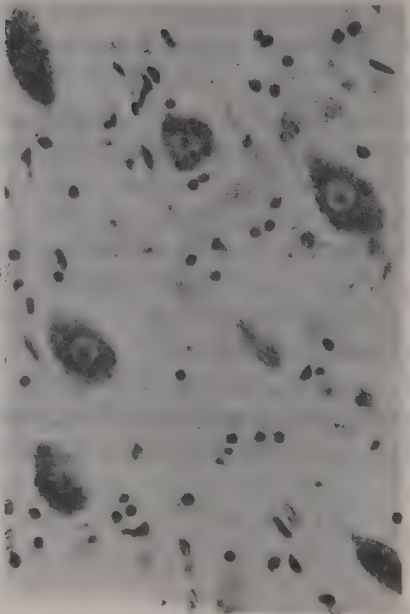
b) Augenmuskeln

M. rectus superior links (Abb.13 und 14): Im Vergleich mit einem normalen Muskelfaserquerschnitt (Abb.12) fällt hier zunächst die starke Schwankung der quergetroffenen

Abb.2. Übersicht des III.
Hirnnervenkernes links mit
medial gelegenen Nuclei
accessorii (autonomici).
Nissl-Färbung



Abb.3. Ausschnitt aus dem
Oculomotoriuskern. Abgerun-
dete und längliche Zellfor-
men. Nissl-Schollen erhal-
ten. Bläschenförmige zentral
gelegene Kerne mit dunklem
Nucleolus. Dendritenfort-
sätze nur angedeutet erkenn-
bar. Mäßiges periganglionäres
Ödem. Nissl-Färbung



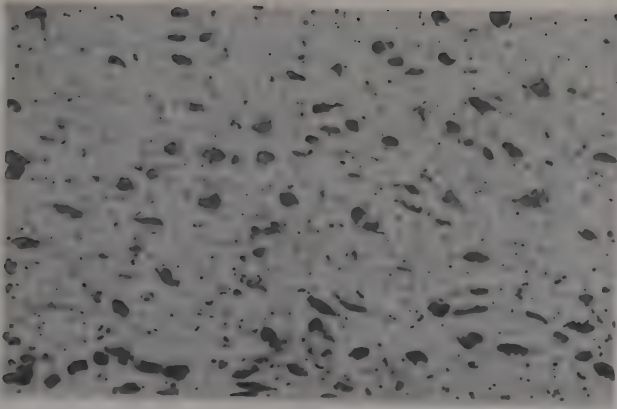


Abb.4. Übersicht des IV. Hirnnervenkernes. Nissl-Färbung

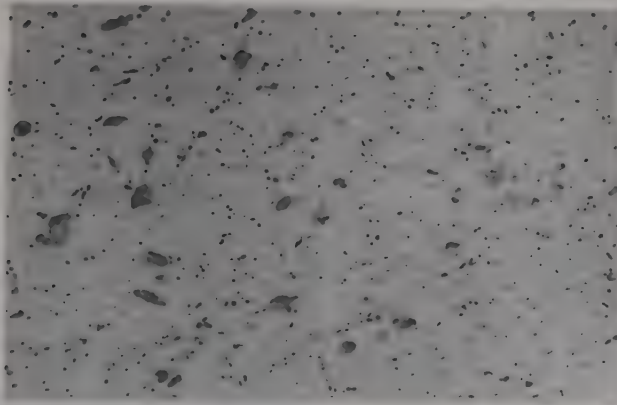


Abb.5. Übersicht des VI. Hirnnervenkernes. Angedeutet ballonartige Auftreibung der Ganglienzellen infolge stärkerer Pigmentierung. Gallocyanin-Färbung

Abb.6. Übersicht des X. Hirnnervenkernes. Nissl-Färbung

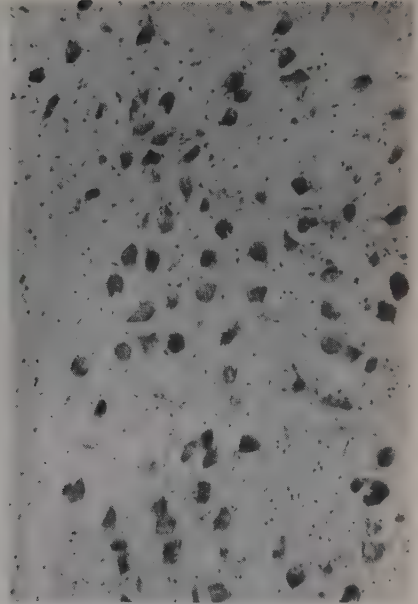


Abb.7. Ausschnitt aus dem Nucleus vagus. Polygonale Ganglienzellen, zentraler Kern mit dunklem Nucleolus. Nissl-Schollen durch feinkörniges Pigment teilweise verdrängt. Angedeutete Nervenfortsätze. Nissl-Färbung

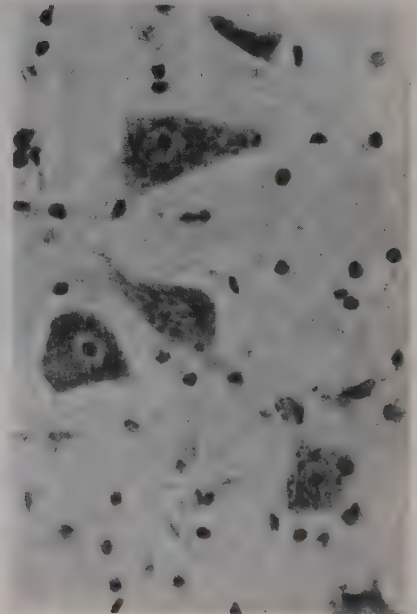
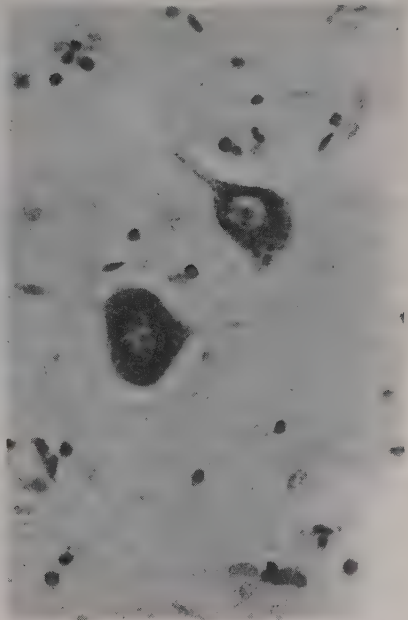


Abb.8. Übersicht des
XII. Hirnnervenkerne.
Nissl-Färbung



Abb.9. Zwei Ganglienzellen
aus dem Nucleus hypoglossus
mit zentralem Kern und Nu-
cleolus. Ausgeprägte Nissl-
Substanz und deutlich er-
kennbare Nervenfortsätze.
Nissl-Färbung



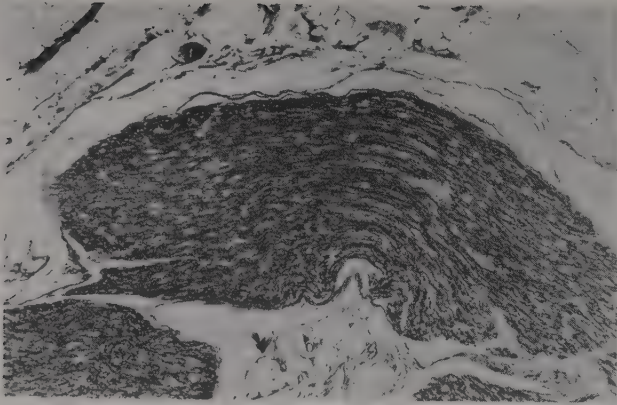


Abb.10. Längsschnitt durch den N. oculomotorius.
Keine Zeichen einer Demyelinisierung.
Achsenzylinderfärbung nach Davenport

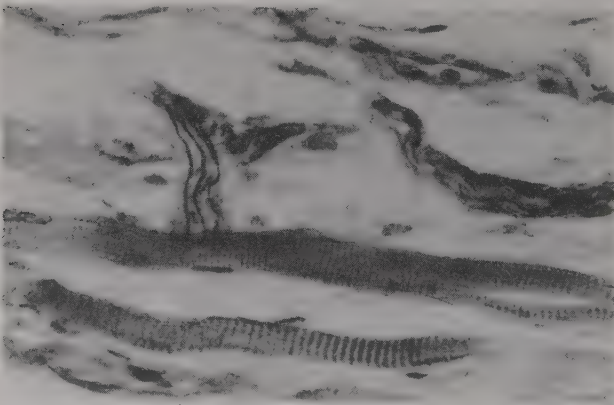


Abb.11. M. rectus inferior rechts. Nervenfasern
und motorische Endplatte einer nur leicht geschä-
digten Muskelfaser.
Achsenzylinderfärbung nach Davenport

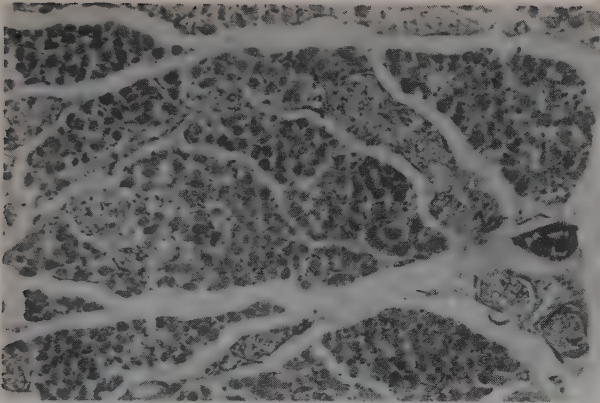


Abb.12. Querschnitt durch einen nicht veränderten M. rectus superior als Vergleich. Annähernd gleicher Faserdurchmesser. Randständige vereinzelte Sarkolemmkerne. 74jähriger Mann, Bronchialcarcinom. HE-Färbung

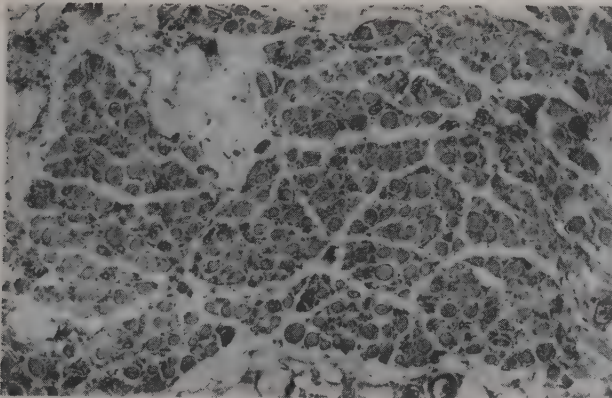


Abb.13. M. rectus superior links. Meist runde, teils verschmälert atrophische, teils pseudohypertrophische Muskelfasern in regelloser Durchmischung. Binde- und Fettgewebe vermehrt. HE-Färbung

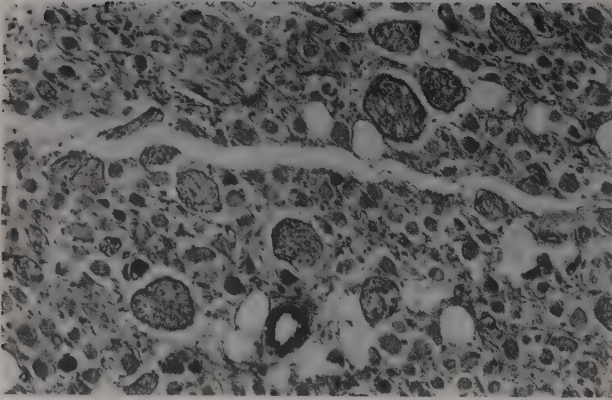


Abb.14. M. rectus superior links. Zahlreiche Nervenfaser zwischen den degenerierten Muskelfasern. PAS-Färbung

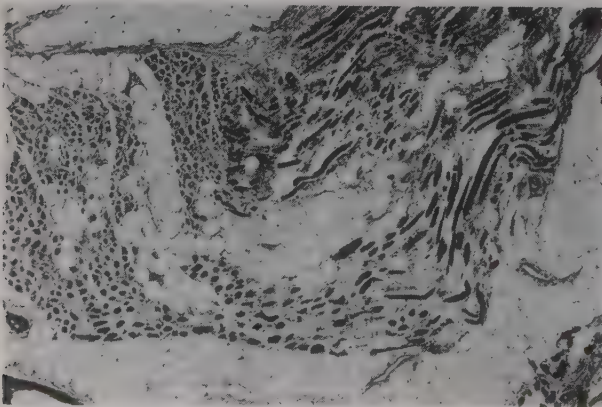


Abb.15. M. rectus inferior links. Fragmentierte Muskelfasern. Sehr starke Lipomatosis. Bindegewebe vermehrt. Markscheidenfärbung nach Weigert

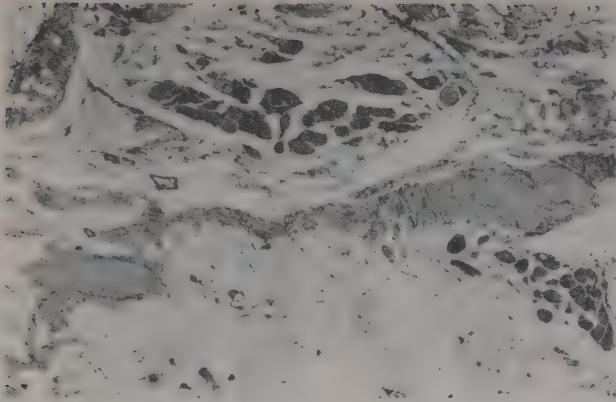


Abb. 16. M. cricothyreoideus. Stark hypertrophierte Muskelfasern (sog. Riesenfasern). Hochgradige Lipomatosis. PAS-Färbung

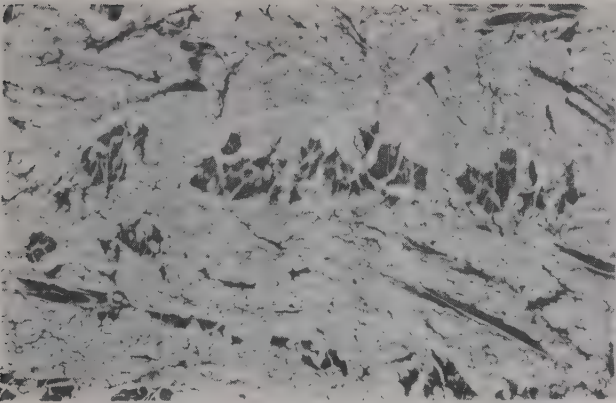


Abb. 17. Zungenmuskel. Extreme Lipomatosis. Nur vereinzelte Muskelfaserfragmente erkennbar. PAS-Färbung

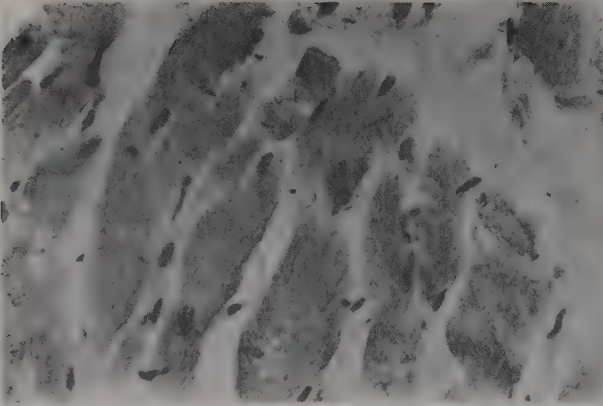


Abb.18. Herzmuskel. Fragmentation. Faseraufquellung. Verlust der Querstreifung. Vacuolisierung. Scholliger Zerfall des Sarkoplasmas.
HE-Färbung

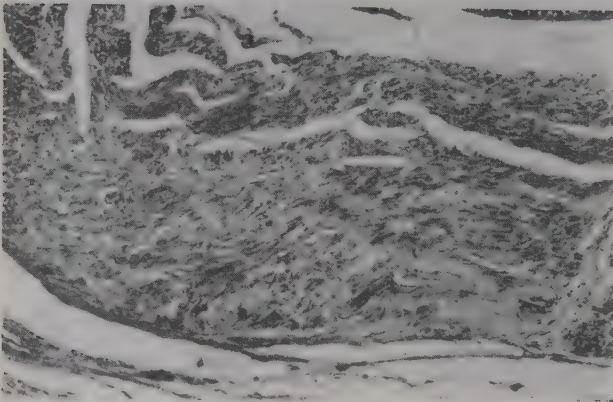


Abb.19. Ausschnitt aus der Harnblase. Disseminierte wachsartige Degeneration mit Schrumpfung und Hyalinisierung der glatten Muskelfasern.
Masson-Goldner-Färbung

Muskelfasern auf. Neben verschmälert atrophischen Fasern finden sich in regelloser Durchmischung auch pseudohypertrophische. Diese sind von einem vermehrten Bindegewebe und Fettgewebe umgeben.

An den längsgetroffenen Fasern lassen sich alle Stadien dystrophisch-degenerativer Veränderungen erkennen. So sind die Veränderungen stets segmental, d.h. innerhalb einer atrophischen oder pseudohypertrophischen längsgetroffenen Faser finden sich selten längere gleichartige Abschnitte. Dieses Verhalten der Fasern konnte besonders eindrucksvoll in der PAS- und Markscheidenfärbung gezeigt werden. Auf Strecken mit noch erhaltener Querstreifung folgen Abschnitte mit einer wellenförmigen Aufsplitterung der Fibrillen oder Stadien einer granulären Auflösung der anisotropen A-Streifen. Ein schollenartiger Zerfall der Querstreifung ist nicht selten zu beobachten. Andere, vor allem vergrößerte und kolbenartig aufgetriebene Faserfragmente zeigen eine weitgehende Homogenisierung mit teils noch vereinzelt nachweisbaren Fibrillenresten. Vacuoläre Veränderungen sowie eine fächerförmige Aufspaltung der Fibrillen am Ende eines Faserfragmentes sind häufig zu sehen. Auch eine Phagocytose nekrotischer Fasern mit zahlreichen histiocytären Zellen wie Makrophagen und Plasmazellen lassen sich darstellen. Die Sarkolemmkerne sind vermehrt binnenständig. Zwischen den degenerativen Muskelfasern lassen sich zahlreiche Nervenfasern nachweisen. Faserregenerate fehlen.

M. rectus inferior links (Abb. 15): In der Übersicht zeigt sich eine fortgeschrittene Binde- und Fettgewebsvermehrung, durch die die atrophischen und hypertrophischen Faserfragmente eingemauert sind. Auch hier sind an den bruchstückhaften Fasern alle Stadien eines dystrophisch-degenerativen Prozesses zu erkennen. Muskelregenerate fehlen, Nervenfasern lassen sich reichlich nachweisen.

M. obliquus superior rechts: Hier erreicht die Lipomatosis extreme Grade, das Bindegewebe ist sehr stark vermehrt

und ummauert nur noch wenige Faserfragmente. Dazwischen liegen zahlreiche Nervenfasern, Muskelregenerate fehlen.

c) Schlundmuskulatur

M. cricothyreoideus und M. thyreoarytaenoideus (Abb.16): Atrophische und pseudohypertrophische Fasern, die alle Zeichen dystrophisch-degenerativer Veränderungen aufweisen, liegen in regelloser Anordnung im vermehrten Fettgewebe. Auffallend ist hier in beiden Muskeln die Ausbildung von sog. Riesenfasern, die homogenisiert sind und keine Querstreifung mehr erkennen lassen. Es besteht eine Kernvermehrung mit binnen- und randständigen Kernreihen.

d) Skelettmuskulatur

M. biceps, M. iliopsoas und M. gastrocnemius: Die dystrophisch-degenerativen Veränderungen sind in den einzelnen Muskeln unterschiedlich ausgeprägt. Während im M. biceps nur eine leichte Bindegewebsproliferation und Lipomatosis vorliegen, sind im M. iliopsoas und mehr noch im M. gastrocnemius der myopathische Prozess sowie die Bindegewebsvermehrung und die Lipomatosis stark fortgeschritten. Die atrophischen und pseudohypertrophischen Fasern zeigen abwechselnd Abschnitte erhaltener Querstreifung und kolbenförmige Auftreibungen, denen Abschnitte einer Homogenisierung des Sarkoplasmas mit anschließendem scholligen Zerfall und Kollaps folgen. Auch Segmente einer granulären Auflösung der Querstreifen sind nachweisbar. Dichotome Faserteilungen sind ebenfalls typische Zeichen eines dystrophischen Muskelprozesses. Die Sarkolemmkerne sind vermehrt und in Kernreihen rand- und binnenständig angeordnet. Nervenfasern sind in allen Muskeln nachweisbar.

e) Zungenmuskulatur (Abb.12)

Die Lipomatosis erreicht hier extremste Ausmaße. Die weni-

gen erhalten gebliebenen Muskelfaserfragmente sind von einem Bindegewebsmantel ummauert. Nervenfasern liegen zahlreich im Fettgewebe.

f) Herzmuskel (Abb.18)

Die Veränderungen an den Myocardfasern sind ganz allgemein die gleichen wie an den Augen- und Skelettmuskeln. Neben einer Fragmentation der atrophischen und hypertrophischen Fasern sieht man an zahlreichen Fasern degenerative Veränderungen, wie Faseraufquellung, Verlust der Querstreifung, Vacuolisierung und scholligen Zerfall des Sarkoplasmas mit Übergang in leere Sarkolemmschläuche. Die Muskelkerne sind häufig vergrößert und chromatinreich. Zahlreiche kleine und größere Narbenbezirke liegen verstreut im Myocard. Arterien, Arteriolen und Kapillaren sowie Venen zeigen keine Veränderungen, das perivaskuläre Bindegewebe gibt keinen Hinweis auf einen abgelaufenen entzündlichen Prozess.

g) Glatte Muskulatur des Ösophagus, des Darmtraktes und der Harnblase (Abb.19)

Die Veränderungen an der glatten Muskulatur dieser Organe sind sehr diskret, weniger im Ösophagus und Darmtrakt als in der Harnblase, wo eine wachsartige Degeneration mit Schrumpfung und Hyalinisierung der glatten Muskelfasern noch am ausgeprägtesten ist. Hinweise auf entzündliche Prozesse fehlen.

Zusammenfassung der Befunde

Pathohistologisch ergeben die Untersuchungen der Augen-, Schlund-, Skelett-, Zungen- und Hermuskulatur in quantitativ unterschiedlicher Stärke Veränderungen einer Myopathie vom Typ der progressiven Muskeldystrophie mit regelloser Durchmischung atrophierter, pseudohypertrophierter und normaler Muskelfasern und Muskelfaserschwund,

der mit einer teilweise excessiven Vermehrung des Fett- und Bindegewebes verbunden ist. Es werden alle Stadien dystrophisch-degenerativer Veränderungen beobachtet: wachstartige Degeneration, Homogenisierung, Vacuolisierung, granulärer Zerfall der anisotropen A-Streifen sowie eine schollenartige Verklumpung des Sarkoplasmas. Charakteristisch ist die segmentale Anordnung dieser Veränderungen innerhalb einer längsgetroffenen Faser.

Die Sarkolemmkerne sind vermehrt und liegen binnen- und randständig in Kettenreihen. Die dystrophischen Prozesse sind am ausgeprägtesten in der Zungen-, Augen- und Schlundmuskulatur.

Die Untersuchung der bulbomesencephalen Hirnnervenkerne ergibt keinen Anhalt für eine primäre Schädigung der Ganglienzellen. Zeichen einer Entzündung oder Degeneration fehlen. Eine leichte Schrumpfung der Zellen, eine unterschiedlich stark ausgebildete Pigmentierung sowie eine mäßige Verklumpung der Nissl-Schollen müssen als sekundär angesehen werden. Die Untersuchung der peripheren Nerven und der motorischen Endplatten zeigte keine Demyelinisierung.

IV. DISKUSSION

Schien die Frage nach der Ursache der Muskelschädigung bei der oculären und oculo-pharyngealen Form der progressiven Muskeldystrophie seit den Untersuchungen von KILOH und NEVIN endgültig zugunsten der myopathischen Genese geklärt zu sein, - obwohl ja diese Theorie schon um die Jahrhundertwende von einigen anderen Autoren vertreten worden ist -, so wird in jüngster Zeit in zunehmendem Maße die alleinige myopathische Genese wieder in Frage gestellt.

Neben anderen Autoren haben vor allem DRACHMAN und Mitarb. (1968 und 1969) die histopathologische Unter-

suchung als einziges Kriterium zur Beurteilung der Augen- und Skelettmuskelerkrankungen in Zweifel gezogen. Dystrophisch-degenerative Faserveränderungen finden sich nicht nur allein bei der progressiven Muskeldystrophie, sondern werden auch bei spinalen Muskelatrophien, bei der Polymyositis, bei der pseudo-dystrophischen spinalen Muskelatrophie KUGELBERG-WELANDER und bei Zuständen nach einer vor Jahren durchgemachten Poliomyelitis beobachtet.

Die Beurteilung einer Muskelbiopsie kann somit ohne Kenntnis des klinischen Bildes zu schwerwiegenden Fehldeutungen Anlaß geben.

DRACHMAN und Mitarb. kommen auf Grund ihrer Untersuchungen an denervierten Augenmuskeln bei Hunden zu dem Ergebnis, daß histologische Untersuchungen der erkrankten Muskeln allein unzureichend sind, um etwas über die Genese aussagen zu können. Bereits an Querschnitten normaler Augenmuskeln ihrer Versuchstiere fanden sie Bezirke, die dystrophisch-degenerativen Prozessen nicht unähnlich waren.

In jüngster Zeit werden in zunehmendem Maße Syndrome beschrieben, bei denen eine Ophthalmoplegia externa mit sog. neurodegenerativen Erkrankungen kombiniert ist: Herzrhythmusstörungen, acusto-vestibuläre Mißbildungen, Bulbusschwäche, Erhöhung des Liquorproteins, EEG-Veränderungen, degenerative Pigmentveränderungen der Retina, Erythrozytenmißbildungen (Acanthocytosis), Störungen der Serum-Lipoproteine, Neuropathien, cerebellare Symptome, cortico-spinale Beteiligungen, organische Hirnschäden, Ataxie, spastische Paraplegien, Störungen des Wachstums und des Endokriniums (KORNZWEIG und BASSEN (1957), OLESEN (1957), ALFANO und BERGER (1957), JAMPÉL und FALLS (1958), SCHWARTZ und MITARB. (1963), MIER und MITARB. (1960), ROSENBERG, SCHOTLAND, LOVELACE und ROWLAND (1968), DRACHMAN (1968)).

Das gleichzeitige Auftreten von dystrophischen Muskel-

prozessen und degenerativen Erkrankungen, besonders des ZNS, läßt den Schluß zu, daß die Ophthalmoplegia externa zum Teil auch neurogener Natur sein könnte. Wenn trotz allem noch immer keine eindeutige Antwort auf die Frage nach dem Ort der Störung bei den oculären und oculo-pharyngealen Muskelerkrankungen möglich ist, so liegt das in erster Linie an der noch zu geringen Zahl autoptisch untersuchter Fälle, und hier insbesondere an neuropathologischen Befunden. Während für die oculäre Form inzwischen mehrere (insgesamt fünf) neuropathologische Ergebnisse vorliegen, - die beiden Fälle von LANGDON und CADWALADER und von JEDLOWSKI müssen wegen der fehlenden Untersuchung der betreffenden Muskeln ausgeklammert werden -, sind für die oculo-pharyngeale Form bis jetzt erst zwei neuropathologische Befunde veröffentlicht worden: der Fall von SCHOTLAND und ROWLAND enthält lediglich die Mitteilung, daß der VI. Hirnnervenkern unverändert gewesen sein soll, und der Fall von ROBERTS und BAMFORTH, bei dem die Ganglienzellen des Nucleus ambiguus unauffällig waren.

Aus allen neuropathologischen Befunden geht hervor, daß die Ganglienzellen der Hirnnervkerne normal oder nur leicht verändert gewesen sind, und nicht Ursache der schweren Muskelprozesse im Sinne der progressiven Muskeldystrophie sein konnten. Die Alteration der Nervenzellen wird als sekundär angesehen, bei den Muskelveränderungen handelt es sich um einen myopathischen Prozess.

Kann nun der vorliegende Fall diese Ergebnisse bestätigen? Zunächst soll auf die quergestreifte Muskulatur eingegangen werden.

Ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zwischen den neuralen oder spinalen und den dystrophisch-degenerativen Faserveränderungen ist die felderförmig gruppierte Faseratrophie bei den neuralen Muskelprozessen. Die progressive Muskeldystrophie ist dagegen durch eine regel-

lose Anordnung verschiedenster Faserquerschnitte ausgezeichnet (u.a. HEYCK und LAUDAHN und PEARSON (1962)). Bei unserem Fall liegt der Schwerpunkt der Muskelveränderungen im Bereich der Augen-, Zungen- und Schlundmuskulatur. Weniger, jedoch ebenfalls betroffen, sind die Schultergürtel-, Becken- und Extremitätenmuskeln, ein Befund, den schon KILOH und NEVIN u.a. bei ihren Untersuchungen von oculärer Myopathie vorgefunden haben. Die Durchmesser der quergestreiften längs- und quergetroffenen Fasern erreichen bisweilen enorme Unterschiede, besonders ausgeprägt in den Schlundmuskeln, wo sie als sog. Riesenfasern anzutreffen sind. Ebenso lassen sich alle Stadien der Degeneration auffinden. Dabei ist die segmentale Anordnung der verschiedensten Faserveränderungen ein weiteres Kennzeichen des dystrophisch-degenerativen Muskelprozesses: bei längsgetroffenen Fasern liegen atrophische Abschnitte neben pseudohypertrophischen mit unterschiedlichem Fibrillenverlust und teilweise völliger Homogenisierung des Sarkoplasmas und Segmenten mit hyaliner Degeneration oder granulärem Zerfall der anisotropen A-Streifen. Andere kolbenförmig aufgetriebene Fasern lassen einen Kollaps erkennen und grenzen an Segmente, die eine schollenartige Verklumpung des Sarkoplasmas zeigen. Ein wellenförmiger Verlauf aufgesplitteter Fasern neben gestreckten ist ebenso häufig anzutreffen wie eine Vacuolisierung oder eine dichotome Faserteilung. Eine Phagocytose nekrotischer Fragmente ist ebenfalls nachweisbar. Die Sarkolemmkerne sind vermehrt binnenständig und häufig randständig kettenartig aneinandergereiht. Echte Regenerationserscheinungen fehlen ebenso wie Zeichen einer Entzündung.

Das Binde- und Fettgewebe ist vermehrt, am ausgeprägtesten in der Augen- und Zungenmuskulatur. Die Nervenfasern liegen unverändert zwischen den Faserfragmenten und dem Fett- und Bindegewebe.

Fasst man die Ergebnisse der Muskelbefunde zusammen, so

handelt es sich bei unserem Fall um einen dystrophisch-degenerativen Prozess im Sinne der progressiven Muskeldystrophie.

Wie verhalten sich nun die Ganglienzellen der bulbomesencephalen Hirnnervenkerne, wie die peripheren Nerven und die motorischen Endplatten?

Die Befunde von SCHWARZ und LIU u.a. können bestätigt werden. Die Veränderungen der Ganglienzellen wie leichte Schrumpfung, unterschiedliche Pigmentanhäufung und teilweise Verklumpung der Nissl-Schollen können nicht als Ursache der schweren Muskelprozesse angesehen werden, sondern müssen als sekundär im Sinne einer Reaktion auf die primäre Muskelerkrankung betrachtet werden. Es finden sich weder ein Ganglienzelluntergang noch Zeichen einer frischen oder abgelaufenen Entzündung.

Der intra- und extracerebrale Verlauf der peripheren Nerven ist regelrecht und weist keine Zeichen einer Demyelinisierung auf. Auch die motorischen Endplatten können nachgewiesen werden.

Die nucleare Genese kann also in unserem Falle nicht bestätigt werden.

Eine Beteiligung des Herzmuskels und der glatten Muskulatur bei muskeldystrophischen Prozessen ist unter anderem von NOTHACKER und NETSKY (1950), von HUVOS und PRUZANSKI (1967) und in jüngster Zeit sehr ausführlich von BAGHIRZADE und WEIB (1970) mitgeteilt worden. Auch in unserem Fall lassen sich Veränderungen an der Herzmuskulatur und an der glatten Muskulatur nachweisen. Die Befunde an der Herzmuskelfaser entsprechen denen der quergestreiften Muskulatur, jedoch ist das Ausmaß der Alterationen nicht so ausgeprägt. Die glatte Muskulatur des Ösophagus, des Darmtraktes und der Harnblase ist nur teilweise diskret verändert, in der Harnblase sind die Befunde noch deutlichsten. Es findet sich hier eine wachsartige Degeneration mit Schrumpfung und Hyalinisierung der glatten Muskelfasern.

Differentialdiagnostisch konnte eine pseudodystrophische spinale Muskelatrophie KUGELBERG-WELANDER ausgeschlossen werden. Die Vorderhornganglienzellen aller untersuchten Rückenmarksabschnitte waren unauffällig.

DAROFF und Mitarb. (1966) beschrieben eine spongiforme Enzephalopathie, die eine oculäre Myopathie zur Folge hatte. Die Genese dieses diffusen degenerativen Hirnprozesses blieb ungeklärt. Auffallend war eine ausgeprägte Vacuolisierung der Ganglienzellen. Ähnliche Strukturen konnten in unserem Fall ausgeschlossen werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Seit den Veröffentlichungen von v. GRAEFE und von TAYLOR zur Ophthalmoplegia externa und zur oculo-pharyngealen Muskeldystrophie ist die nucleare Genese dieser Krankheitsbilder bis heute nicht verstummt. Aber bereits zu diesem Zeitpunkt wurde eine myopathische Genese für sehr wahrscheinlich gehalten.

Eine eingehende Darstellung des Problems in der Literatur zeigt den gegenwärtigen Standpunkt der Meinungen auf: zahlreiche Biopsien aus Augenmuskeln und einige neuropathologische Untersuchungen, vorwiegend bei Fällen mit oculärer Muskeldystrophie, lassen den Schluß zu, daß die "isolierte oculäre und oculo-pharyngeale Muskeldystrophie" als Sonderform der progressiven Muskeldystrophie angesehen werden muss. Die Ursache der Muskelerkrankung würde also eine myogene Störung sein.

Auf die Problematik der alleinigen histopathologischen Beurteilung von Muskelbiopsien ohne Kenntnis des Krankheitsbildes wird ausführlich eingegangen.

Die Autopsie eines 74 Jahre alt gewordenen Mannes, der seit etwa dreißig Jahren an einer doppelseitigen Ptosis und einer Ophthalmoplegia externa erkrankt war und seit fünf Jahren über Schluckbeschwerden klagte, sollte die geringe Zahl pathohistologischer und neuropathologischer

Untersuchungen von Fällen mit oculo-pharyngealer Muskeldystrophie ergänzen, und vor allem den Sitz der Muskelstörung aufzeigen.

Die eingehende Untersuchung der Augen-, Zungen-, Schlund-Skelettmuskulatur ergab eine typische Myopathie im Sinne der progressiven Muskeldystrophie. Ein Anhalt für eine primäre Schädigung der Ganglienzellen der bulbomesencephalen Hirnnervenkerne oder der peripheren Nerven lag nicht vor. Eine leichte Schrumpfung derselben sowie eine unterschiedlich ausgeprägte Pigmentanhäufung wurden als sekundäre Folge einer primären Muskelerkrankung aufgefasst. Auch die Herzmuskulatur und die glatte Muskulatur waren von dem dystrophisch-degenerativen Prozess unterschiedlich betroffen.

Die wenigen neuropathologischen Befunde zu den beiden "isolierten" Muskelerkrankungen wurden bestätigt. Mit mehreren anderen Autoren wurde die oculo-pharyngeale Muskeldystrophie als Sonderform der progressiven Muskeldystrophie angesehen.

LITERATURVERZEICHNIS

- AARLI, J.A. Oculopharyngeal muscular dystrophy. Acta Neurol. Scandinav. 45/484/1969
- ALFANO, J.E. Retinitis pigmentosa, Ophthalmoplegia, and spastic Quadriplegia. Amer. J. Ophthal. 43/231/1957
- BERGER, J.P.
- AMYOT, R. Hereditary, familial and acquired ptosis of late onset. Canad. Med. Ass. J. 59/434/1948
- BAGHIRZADE, M.F. Myocardbeteiligung bei progressiver Muskeldystrophie. Dt. Med. Wschrft. 95/1447/1970
- WEIS, B.
- BARBEAU, A. The Syndrome of hereditary late onset ptosis and dysphagia in French Canada. Progressive Muskeldystrophie, Myotonie und Myasthenie, hrsg. von E. RUHN Springer 1966, S. 102 ff.
- BECKETT, R.S. Familial ocular myopathy and external ophthalmoplegia. Arch. Neurol. Psychiat. 69/64/1953
- NETSKY, M.G.
- COGAN, D.G. Pathology of abiotrophic ophthalmoplegia externa. Bull. Hopkins Hosp. 111/42/1962
- KUWABARA, T.
- RICHARDSON, E.P. Chronische progressive exteriore Ophthalmoplegie. Handb. der Spez. path. Anat. und Hist. HENKE/LUBARSCH/RÖSSLE XIII/2.Teil, Bandteil B, S. 2585 ff.
- COLMANT, H.J.
- DAROFF, R.B. Spongiform encephalopathy with chronic progressive external ophthalmoplegia. Central ophthalmoplegia mimicking ocular myopathy. Neurology 16/161/1966
- SOLITARE, G.B.
- PINCUS, J.H.
- GLASER, G.H.
- DRACHMAN, D.A. Ophthalmoplegia Plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. Arch. Neurol. 18/654/1968
- DRACHMAN, D.A. Experimental Denervation of ocular muscles. A critique of the concept of "ocular myopathy". Arch. Neurol. 21/170/1969
- WETZEL, N.
- WASSERMAN, M.
- NAITO, H. Klinischer und histologischer Beitrag zur oculären Muskeldystrophie. Dt. Zeitschrift f. Nervenheilk. 181/203/1960
- FOTOPULOS, D.
- BUSCH, G.
- FUCHS, E. Über isolierte, doppelseitige Ptosis. A. v. Graefe's Arch. Ophthalmologie 36/234/1890

- GERAUD, J.
 RASCOL, A.
 KARKOUS, E.
 BENAZET, J.
 BES, A.
 GERSTENBRAND, F.
 PATEISKY, K.
 WEINGARTEN, K.
 GOWERS, W.
 GRAEFE, A.v.
 HALLEN, O.
 HASSLER, R.
 HAYES, R.
 LONDON, W.
 SEIDMAN, J.
 EMBREE, L.
 HEYCK, H.
 LAUDAHN, G.
 HUTCHINSON, J.
 HUVOS, A.G.
 PRUZANSKI, W.
 JAMPFEL, R.S.
 FALLS, H.F.
 JEDLOWSKI, P.
 KEARNS, T.P.
 SAYRE, G.P.
 KILOH, L.G.
 NEVIN, S.
 KORNZWEIG, A.L.
- Dystrophie musculaire progressive
 avec ophthalmoplegie.
 Rev. neurolog. 107/15/1962
- Zur Frage der oculären Myopathie.
 Wr. Z. f. Nervenheilkunde 19/443/1962
- Diseases of the Nervous System.
 Vol. 1, 587/1888
- Pathologisches zur Akkomodationslehre.
 A.v.Graefe's Arch. Ophthal. 1856/299
- Augenmuskellähmungen in neurologischer
 Sicht.
 Dt. Z. Nervenheilkunde 187/455/1965
- Erkrankungen der Oblongata, der Brücke
 und des Mittelhirnes.
 Handb. Inn. Med. 4.Aufl. 1953, Bd. V/3
 S. 557
- Oculopharyngeal muscular dystrophy.
 New Engl. J. Med. 268/163/1963
- Die progressiv-dystrophischen
 Myopathien. Springer 1969
- An ophthalmoplegia externa or symmetrical
 immobility (partial) of the eye,
 with ptosis.
 Med.-chir. Trans. 62/307/1879
- Smooth muscle involvement in primary
 muscle disease.
 Arch. Path. 83/234/1967
- Atypical Retinitis pigmentosa, Acantho-
 cytosis, and heredodegenerative neuro-
 muscular disease.
 Arch. Ophthal. 59/818/1958
- Sulla oftalmoplegia externa nucleare
 cronica progressiva.
 Riv. otoneurooftal. 20/203/1943
- Retinitis pigmentosa, external ophthal-
 moplegia and complete heart block.
 Arch. Ophthalmology 60/280/1958
- Progressive dystrophy of the external
 ocular muscles.
 Brain 74/115/1951
- Retinitis pigmentosa, Acanthrocycytosis,
 and heredodegenerative neuromuscular
 disease.
 Arch. Ophthal. 58/183/1957

- LANGDON, H.M.
CADWALADER, W.B.
Chronic progressive external ophthalmoplegia.
Brain 51/321/1928
- LEES, F.
LIVERSEDGE, L.A.
Descending ocular myopathy.
Brain 85/701/1962
- LEWIS, I.
Late-onset muscle dystrophy: oculopharyngeal variety.
Canad. med. Ass. J. 95/146/1966
- LIND, I.
PRAME, G.
Chronic progressive external ophthalmoplegia and muscular dystrophy.
Acta ophthalmolog. scand. 41/497/1963
- MAGORA, A.
ZAUBERMAN, H.
Ocular myopathy.
Arch. Neurol. 20/1/1969
- MANIGAND, G.
LUCSKO, M.
DEPARIS, M.
Les myopathies oculaires.
Sem. Hopitaux 45/2803/1969
- MIER, M.
SCHWARTZ, S.O.
BOSHES, B.
Acanthocytosis, pigmentary degeneration of the retina and ataxic neuropathy: a genetically determined syndrome with associated metabolic disorder.
Blood 16/1586/1960
- NOTHACKER, W.G.
NETSKY, M.G.
Myocardial lesions in progressive muscular dystrophy.
Arch. Path. 50/578/1950
- OLESEN, B.Th.
A case of heredopathia atactica polyneuritiformis (M. REFSUM).
Acta Psychiat. Neurol. scand. 32/83/1957
- PAPST, W.
ESSLEN, E.
MERTENS, H.G.
Die oculäre Muskeldystrophie.
Monatsblätter f. Augenheilkunde 132/691/1958
- PEARSON, C.M.
Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy.
Brain 85/109/1962
- PETERMAN, A.F.
LILLINGTON, G.
JAMPLIS, R.W.
Progressive muscular dystrophy with ptosis and dysphagia.
Arch. Neurol. 10/38/1964
- ROBERTS, A.H.
BAMFORTH, J.
The pharynx and esophagus in ocular muscular dystrophy.
Neurology 18/645/1968
- RODRIGUES, J.P.
SANVITO, W.
MELARANGNO, F.R.
Distrofia oftalmoplegia progressiva.
Arquivos Neuro-Psiquiat. 26/66/1968
- ROSENBERG, R.N.
SCHOTLAND, D.L.
LOVELACE, R.E.
ROWLAND, L.P.
Progressive ophthalmoplegia.
Arch. Neurol. 19/362/1968

- SANDIFER, P.H. Histologic study of an extra-ocular muscle with myopathic degeneration in a case of chronic progressive ophthalmoplegia.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 9/81/1946
- SCHOTLAND, D.L. Muscular dystrophy.
ROWLAND, L.P. Arch. Neurol. 10/433/1964
- SCHWARTZ, J.F. Bassen-Kornzweig-Syndrome: Deficiency of Serum β -Lipoprotein.
ROWLAND, L.P. Arch. Neurol. 8/438/1963
- EDER, H.
- MARKS, P.A.
- OSSERMAN, E.F.
- HIRSCHBERG, E.
- ANDERSON, H.
- SCHWARZ, G.A. Chronic progressive external ophthalmoplegia.
LIU, Ch.N. Arch. Neurol. Psychiat. 71/31/1954
- SILEX, P. Über progressive Levatorlähmung.
Arch. Augenheilkunde 34/21/1897
- STEPHENS, J. On familial ataxia, neural amyotrophy and their association with progressive external ophthalmoplegia.
HOOVER, M.L. Brain 81/556/1958
- DENST, J.
- STOJANOW, W. Die oculäre Muskeldystrophie.
JÄNISCH, W. Psychiat., Neurol. und Med. Psychol. 14, 130, 1962
- TARKKANEN, A. Progressive muscular dystrophy involving the extra-ocular muscles.
TOMMILA, V. British J. Ophthal. 49/102/1965
- TAYLOR, E.W. Progressive vagus-glossopharyngeal paralysis with ptosis. A contribution to the group of family diseases.
J. nerv. ment. Dis. 42/129/1915
- TEASDALL, R.D. Sphincter involvement in ocular myopathy.
SCHUSTER, M.M. Arch. Neurol. 10/446/1964
- WALSH, F.B.
- TEASDALL, R.D. Ocular myopathy. Clinical and electromyographic considerations.
SEARS, M.L. Arch. Neurol. 2/281/1960
- VICTOR, M. Oculopharyngeal muscular dystrophy.
HAYES, R. New Engl. J. Med. 267/1267/1962
- ADAMS, R.D.
- WILBRAND, H. Die Neurologie des Auges.
SAENGER, A. Bd. I, S. 117 ff.; Bd. V/2, S. 696 ff.

Für das entgegengebrachte Interesse am Gelingen
dieser Arbeit bin ich den Herren Professoren
Dr. Stein und Dr. Heyck zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 10.7.1939 wurde ich als Sohn des Facharztes für HNO-Krankheiten Dr. med. Werner Passarge und seiner Ehefrau Kaethe Passarge, geb. Metag, in Rastenburg/Ostpreußen geboren. Nach der Flucht aus Ostpreußen 1945, - mein Vater geriet in russische Gefangenschaft, meine Mutter, zwei Geschwister und meine Großeltern väterlicherseits starben während der Flucht -, kam ich im Januar 1948 nach Freudenstadt zu meinen Großeltern mütterlicherseits. Dort besuchte ich bis Mitte 1952 zunächst die Volksschule dann das Johann-Kepler-Gymnasium.

Nach der Rückkehr meines Vaters aus Sibirien im Dezember 1949 und seiner Wiederverheiratung mit Frau Anna-Hildegard Dahlmann, geb. Koehler, 1952 in Reutlingen, besuchte ich das dortige Friedrich-List-Gymnasium. Im Jahre 1959 bestand ich das Abitur. Anschließend habe ich bis Ende September 1960 meinen Wehrdienst abgeleistet und bin als Leutnant der Reserve entlassen worden..

Vom WS 1960/61 an studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München Medizin. Am 12.12.1966 habe ich dort das Staatsexamen bestanden.

Nach zwei Jahren Medizinalassistentenzeit an verschiedenen Berliner Kliniken war ich von März 1969 bis Februar 1971 als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin tätig. Seit dem 1.3.1971 bin ich in der Tuberkulose-Abteilung Plötzensee des Krankenhauses der Berliner Vollzugsanstalten tätig.

